

KOBAYLARDA TİMUS'UN POSTNATAL GELİŞİMİ ÜZERİNDE MAKROSKOBİK VE IŞIK MİKROSKOBİK İNCELEMELER

Meryem KARAN

Gürsel DİNÇ

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 27.02.2003

Macroscopic and Light Microscopic Investigations on the Postnatal Development of Thymus in the Guinea Pig

Summary

In this investigation, the morphological and ultra-structural variations occurred in thymuses of guinea pigs in postnatal period were examined. In the study, 10 groups, 1 day and 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 and 24 weeks of groups consisting of 6 guinea pigs in each group (a total of 60 guinea pigs) were used.

One day old guinea pigs had a completely developed thymus. Cortex and medulla were easily distinguished. In cortex, a number of small lymphocytes, lymphoblasts, epithelial reticulum cells were seen whereas in medulla, epithelial reticulum cells and Hassall's corpuscles were observed.

After birth, thymus weight increased parallel to body weight and reached to the maximum level in the sixth week. After the sixth week, a decrease in thymus weight was determined.

The lipid cells, one of the involution signs, were first seen in the sixth week. Together with the increasing age, increased amount of lipid tissue caused a decrease in cortex parenchyma as a result from entering the cortex and lipid infiltration. Hassall's corpuscles decreased both in view of number and in view of volume. In medulla, a marked connective tissue was observed.

In conclusion, it was determined that thymus was completed its development at birth. It was also involuted after puberty and continued its functional activity during all life.

Key Words: Guinea pig, thymus, involution, light microscope

Özet

Bu araştırmada, postnatal dönemde kobay timus'larında (thymus) meydana gelen makroskopik ve ışık mikroskopik değişimler incelendi. Bu amaçla çalışmada, 1 günlük, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 ve 24 haftalık olmak üzere on grup oluşturuldu. Her gruptan altı adet olmak üzere toplam altmış adet kobay kullanıldı.

Bir günlük kobaylar, tam gelişmiş bir timus'a sahipti. Korteks (cortex) ve medulla kolaylıkla ayırt edildi. Korteks'te; çok sayıda küçük lenfosit, lenfoblast, makrofaj ve epiteliyal retikulum hücreleri, medulla'da ise; lenfositler, epiteliyal retikulum hücreleri ve Hassal cisimcikleri (Corpusculum thymicum) görüldü.

Doğumdan sonra, vücut ağırlığı artışına paralel olarak timus ağırlığı da artarak, 6. haftada maksimum düzeye ulaştı. Altıncı haftadan sonra timus ağırlığında azalma tespit edildi.

İnvölüsyon belirtilerinden biri olan yağ hücreleri, ilk olarak altıncı haftada gözlemlendi. Artan yaşla birlikte, yağ doku miktarının artarak korteks içine girdiği ve yağ infiltrasyonu sonucu korteks parenşiminde azalma olduğu saptandı. Hassal cisimcikleri hem yoğunluk bakımından azaldı, hem de hacim bakımından küçüldü. Medulla'da bağdokunun belirginleştiği dikkati çekti.

Sonuç olarak, timus'un doğumla birlikte gelişimini tamamladığı, puberteden sonra involüye olduğu ve hayat boyunca fonksiyonel aktivitesini sürdürdüğü tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Kobay, timus, involüsyon, ışık mikroskop

Giriş

Timus, kemik iliğinden dolaşım ile gelen progenitor hücrelerin, T lenfositlere farklılaştığı

primer bir lenfoid organdır. Timus 3. ve 4. faringeal cep endoderminden farklılaşır (15,17,22,33).

Memeli hayvanlarda timus, birbiriyle bağdokusu ile temasta olan lobus dexter ve lobus sinister olmak üzere iki yan loptan oluşur. Loplara, yassı-oval şekilli olup, genel olarak büyüklük ve şekil bakımından birbirine benzerdir. Kapsülden loplara doğru giren bağdoku bölmeleri organı lopçuklara ayırır (23,32).

Timus'un ağırlığı doğumdan puberteye kadar, vücut ağırlığı artışına paralel olarak artar, daha sonra hayat boyu küçülür (19,29). Kobay, köstebek ve keseli hayvanlar dışında timus loplara uzunlamasına büyümesi, ilerleyen yaşlara kadar devam eder ve timus torakal boşluğa kadar uzanır (23).

Timik korteks'in periferik kısmında büyük lenfositler, orta hacimli lenfositler ve lenfoblastlar bulunur (5). Korteks'in iç kısmında ise, küçük lenfositler en fazla sayıdaki hücre tipidir. Bunun dışında korteks'te epitelial hücreler, makrofajlar, az sayıda monosit ve mast hücreleri bulunur. Medulla'da ise epitelial retiküler hücreler, sitoplazmik uzantılarıyla birbirleriyle bağlantı yapan retikulum hücreleri, birkaç makrofaj, lenfositler ve Hassal cisimcikleri mevcuttur (6,9,16,25,29).

Bu çalışmada, postnatal olarak kobay timus'larında meydana gelen makroskobik ve ışık mikroskobik değişimlerin incelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Çalışmada, 1 günlük, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 ve 24 haftalık olmak üzere 10 grup oluşturuldu ve her grupta 3 erkek, 3 dişi toplam 60 kobay kullanıldı.

Elazığ Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'nden temin edilen dişi kobaylar aynı koşullar altında beslendiler. Erişkin dişi kobaylardan elde edilen yavruların kayıtları tutuldu. Kobayların canlı ağırlıkları Baster marka terazi ile tartıldı. Cinsiyet, yaş ve ağırlıkları kaydedilen kobaylar eter inhalasyonu ile anestezi edildi. Hayvanlar usulüne uygun bir şekilde diseksiyon edilerek, boyun bölgesinde sağlı sollu iki lop halinde bulunan timus bezi alındı. Şekillerin değerlendirilmesinde histoloji atlaslarından (31,33), histolojik terimlerin yazımında ise Nomina Histologica'dan (24) yararlanıldı.

Alt grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney Testi kullanılmıştır. Özellikler arası ilişkilerde Pearson korelasyon analizi tespit edilmiştir. İstatistiksel analizlerin yapımında SPSS paket programından yararlanılmıştır (1).

Timus'tan alınan 0.5-1 cm'lik doku örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Histoloji tekniğine uygun olarak parafinde

bloklandılar. Hazırlanan parafin bloklardan 5-7 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitlere rutin muayene için Mayer'in hematoksil-eozin boyaması (21) ile üçlü boyama (11), glikoproteinler ve bazal membran için P.A.S. (periyodik asit-Schiff) boyaması ve yarı ince kesitlere toluidin blue boyaması (21) yapıldı.

Bulgular

Timus'ta yaşa bağlı olarak elde edilen ağırlık ölçümleri tablo 1'de gösterilmiştir. Altıncı haftaya kadar timus ağırlığının arttığı, 6. hafta ağırlık değerinin istatistiksel olarak diğer dönemlerden önemli farklılığa sahip olduğu ($P<0.01$) ve bu dönemden sonrada timus ağırlığının azaldığı tespit edilmiştir (Tablo 1).

Vücut ağırlığının yaşa bağlı olarak arttığı ve farklı yaş dönemleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$) görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Hayvanların yaş gruplarına göre gram cinsinden vücut ve timus ağırlıkları

Hayvan Yaşı	Vücut Ağırlığı (g)	Timus Ağırlığı (g)
1 gün	111.20 ^c	0.41 ^d
1 hafta	159.20 ^{de}	0.51 ^{cd}
2 hafta	243.50 ^{de}	0.53 ^{cd}
4 hafta	325.25 ^{cd}	0.62 ^{bc}
6 hafta	470.5 ^{bc}	1.0 ^a
8 hafta	493.5 ^{bc}	0.58 ^{bcd}
12 hafta	442.40 ^{bc}	0.66 ^{bc}
16 hafta	602.50 ^b	0.52 ^{cd}
20 hafta	803.75 ^a	0.72 ^{bc}
24 hafta	877.75 ^a	0.50 ^{cd}
SEM	39.01	2.59

Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir ($P<0.01$)

Vücut ağırlığı ile timus ağırlığı arasındaki korelasyon 0,25 olarak tespit edildiğinden, vücut ağırlığı ile timus ağırlığı arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu saptanmıştır.

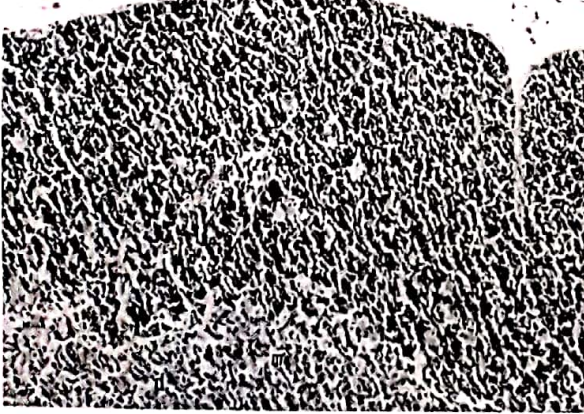
Çalışmada kullanılan kobaylarda timus, boyun bölgesinde yüzeysel olarak yer almış ve derinin hemen altında sağlı sollu iki lop halinde göze çarpmaktaydı. Her bir lobun medial kenarı trake, m. sternohiyoideus ve m. sternotiroideus'a, kraniyal kenarı glandula mandibularis'e, lateral kenarı glandula parotis'e komşu olup, kaudal kenarı serbestti.

Loplara şekilleri oval ve yassı idi. Loplara üzerleri bağdokusu ile sarılı iki organ görünümündeydi. Genellikle her iki lop eşit ağırlıkta

ve simetrik olarak yerleşmişti. Bir günlük koyalarda timus, pembe-gri renkte ve kapsuldan içeri giren bağdoku bölmelerinin sınırladığı lopçuklar çıplak gözle kolaylıkla ayırt edilebilmekteydi. Lopçuklar arasında tam kaynaşma yoktu. Kıvamı yumuşak olduğundan, glandula mandibularis'e benzerlik göstermekteydi. 6. haftada timus glandula mandibularis'e kıyasla daha sert, lenf düğümlerine göre ise daha yumuşak kıvamdaydı. İlk günlerde çıplak gözle kolaylıkla farkedilebilen lopçuklar bu devrede farkedilmedi. 16. haftadan itibaren timus hacminin küçülmesi daha belirginleşti. Hacimle birlikte renginde ve kıvamında da değişme olduğu makroskopik olarak gözlemlendi. 20. haftadan itibaren ise renk daha sarı ve kıvamı daha sertti. Bu görünümüyle de tipik bir lenf yumrusuna benzemektedir.

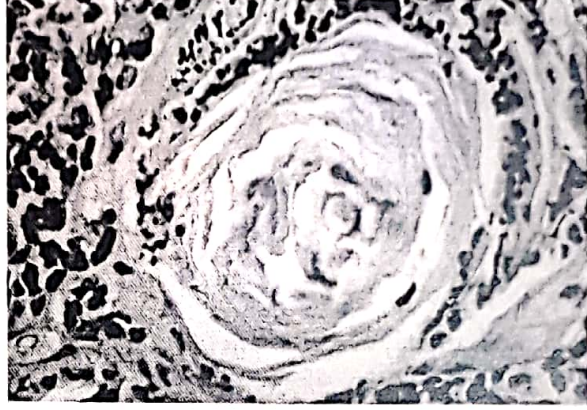
Erkek ve dişi koyalarda timus'larının aynı yöntemlerle karşılaştırmalı olarak incelenmesinde, her iki cinsiyet arasında yapısal olarak bir fark görülmemiştir.

Bir günlük koyalarda, tam gelişmiş bir timus gözlemlendi. Renk farklılığı nedeniyle korteks ve medulla kolaylıkla ayırt edildi (Şekil 1). Hassal cisimcikleri, oldukça büyük ve fazla sayıda idi. Bu cisimciklerin bir kısmı, açık ve lamelli bir görünüme sahipti. Periferinde ise koyu renkli granüller bulunmaktaydı (Şekil 2). Buna ilaveten, lumenleri dejenere olmuş lenfositler, dejenere olmuş hücreler ve koyu renkte granüler yapılarla dolu çok sayıda ve büyüklükleri birbirinden farklı kistlik yapıda Hassal cisimcikleri görüldü. Organı lopçuklara (lobulus thymi) ayıran bağdoku bölmeleri (septum corticale) oldukça belirgindi. Korteks ve medulla'da yer yer kan damarları mevcuttu (Şekil 1).

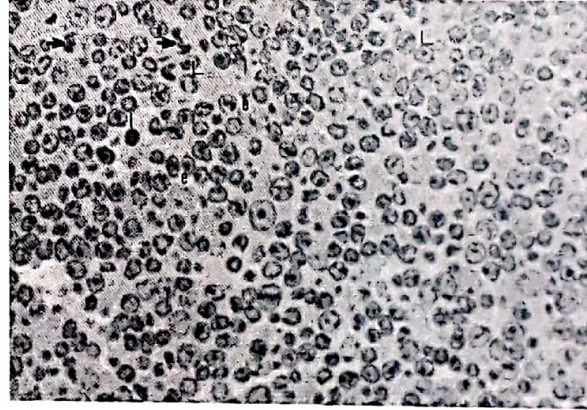


Şekil 1. Bir günlük koyalarda timus'undan bir görünüm. Korteks (k), medulla (m) ve kan damarları (d) belirgin bir şekilde görülmektedir. H.E. X50

Bir haftalık koyalarda timus'larının korteks'inde, çok sayıda mitotik aktivite gösteren lenfositler (thymocytus) bulunmaktaydı (Şekil 3). Bu bölgede ayrıca, koyu çekirdekli az sayıda lenfosit de saptandı. Lenfositler arasında yassı ve yıldız şeklinde epiteliyal retiküler hücreler tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 2. Bir günlük koyalarda timus'unun medulla'sında yer alan lamelli yapıdaki Hassal cisimcikleri görülmektedir. H.E. X200



Şekil 3. Bir haftalık koyalarda timus'unun korteks bölgesinde çoğunluğu oluşturulan T lenfositler (L) ile aralarda açık sitoplazmalı, büyük çekirdekli epiteliyal retiküler hücreler (e) görülmektedir. Az sayıda da olsa daha koyu çekirdekli lenfositler (l) dikkati çekmektedir. Lenfositler arasında mitotik figürler (oklar) gözlenmektedir. Toluidin blue X200

İki haftalık koyalarda, hücre yoğunluğunun arttığı, bunun sonucu olarak da korteks ve medulla'nın daha yoğun bir görünüm aldığı gözlemlendi. Hücreden zengin olan korteks, çoğunlukla küçük tipteki lenfositlerle doluydu. Bu nedenle, bu bölgedeki epiteliyal retiküler hücreler (Epithelioreticulocytus thymi) güçlükle seçilebilmekteydi. Ayrıca, korteks'teki küçük lenfositlerin bir kısmında dejenerasyona uğrayan piknotik çekirdeklere sahip olduğu saptandı.

Piknotik hücreler genellikle, yuvarlak, düzenli bir şekilde sınırlanmış ve koyu renkli idi.

Dört haftalık kobay timus'larının PAS ile boyanmasında, Hassal cisimciklerinin merkezi kısımlarının PAS ile pozitif reaksiyon veren şekilsiz bir maddeyle dolu oldukları gözlemlendi (Şekil 4).

Altı haftalık kobaylarda, involüsyon belirtileri olarak yağ hücrelerinin görülmesi dikkat çekici idi. Bu hücreler, lopçuklar arası bağdokuda lokalize olup, yoğunluk olarak azdı. Korteks'te görülen apoptotik lenfosit yoğunluğunun, bir önceki döneme kıyasla arttığı görüldü (Şekil 5). Medulla'da, çok sayıda ve değişik hacimlerde, lumenleri koyu renkte granül ve dejenere hücrelerle dolu olan yuvarlak ya da oval şekillerde Hassal cisimcikleri saptandı.

Sekiz haftalık kobaylarda Hassal cisimciklerinde belirgin bir küçülme vardı. Bu devrede görülen Hassal cisimciklerinin çoğu, içi dejenere olmuş lenfosit ve koyu granüler maddeyle dolu kistik yapılar olarak göze çarptı. Az bir kısmı ise, çevresinde granüller bulunan az lamelli bir görünümde idi. Merkezi kısımlarının diğer dönemlere göre daha koyu eozinofilik boyandığı görüldü (Şekil 6).

Oniki haftalık kobayların medulla'sında damarlaşmanın arttığı görüldü.

Onaltı haftalıkta, yağ hücreleri artarak interlobuler septa'dan korteks'in içine doğru yayılmıştı. Buna bağlı olarak da korteks parenşiminin azalarak, lopçuklar arası mesafenin arttığı görüldü. Hassal cisimcikleri hem yoğunluk bakımından azalmış hem de hacim bakımından küçülmüştü. Medulla'da dejenere olmuş ve gruplaşmış epiteliyal retiküler hücreler gözlemlendi. Medulla'da görülen bu dejenere epiteliyal retiküler hücrelere korteks'te rastlanmadı.

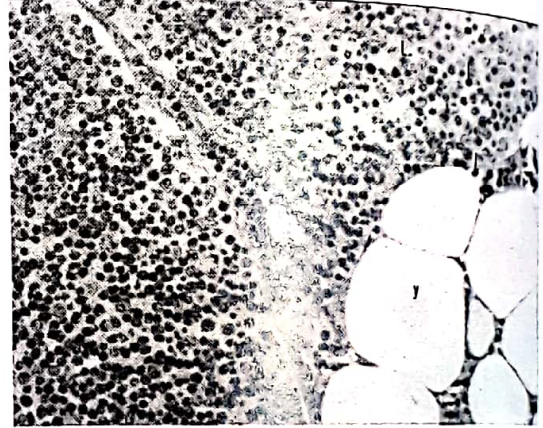
Yirmi haftalık kobaylarda, timus lopçuklarının şeklinin bozulduğu ve korteks'in büyük bir kısmının yağ hücreleri tarafından istila edildiği gözlemlendi. Korteks oldukça koyu boyanırken, medulla daha açık renkte idi. Korteks'te apoptotik lenfosit yoğunluğu azalmıştı. Hassal cisimcikleri küçük ve az sayıda granüler madde içermektedir. Medulla'da bağdokunun daha da belirginleştiği görüldü (Şekil 7).

Yirmidört haftalıkta timus lopçukları birbirinden tamamen ayrıldığı halde, timus lobuler görünümünü korumaktaydı. Korteks'te yer alan hücreler önemli derecede azalmıştı. Bununla birlikte, korteks ve medulla'nın mikroskopik görünümünü korudukları ve renk farkı nedeniyle korteks, medulla ayrımının kolayca yapıldığı görüldü (Şekil 8). Hassal cisimcikleri az sayıda olup, çevresi dejenere,

yassı retikulum hücreleri ve koyu renkli granüller ile sınırlanmış içi boş kistler halinde idi. Kapsülün, involüsyon esnasında hiç kaybolmadığı saptandı.



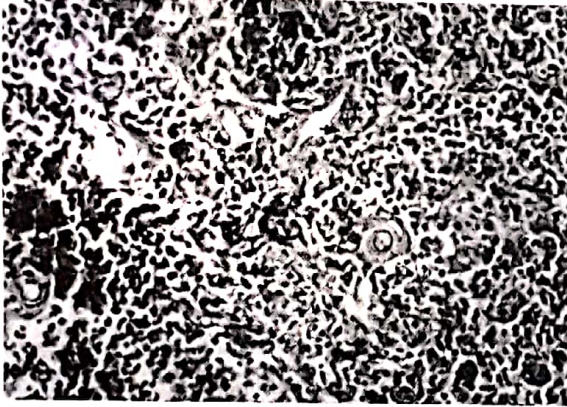
Şekil 4. Dört haftalık grupta medulla'da yer alan Hassal cisimciğinin iyi biçimlendiği, PAS boyaması ile kistik yapının belirgin bir şekilde boyandığı görülmekte. PAS X100



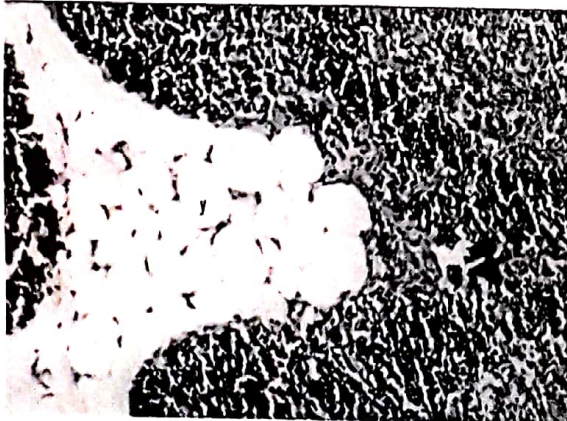
Şekil 5. Altı haftalık grupta iç korteks'te bulunan lenfositler (L) arasında çok sayıda daha koyu boyanan lenfositler (l), epiteliyal retiküler hücreler ve yağ hücreleri (y) görülmekte. Toluidin blue X100



Şekil 6. Sekiz haftalık timus medulla'sında çok sayıda ve çeşitli büyüklüklerde Hassal cisimciklerinin (h) bulunduğu görülmekte. Bunlardan bir kısmının içlerindeki kistik yapı belirgin olarak izlenirken, bir kısmında granüler yapı seçilmekte. H.E. X100



Şekil 7. Yirmi haftalık timus medulla'sında hücreler arası bağdokusunun (ok) anilin blue ile belirgin olarak boyandığı görülmekte. Üçlü boyama X100



Şekil 8. Yirmidört haftalık timus'ta yağ dokusunun (y) artarak, korteks içine girdiği görülmekte. Korteks (k) ve medulla (m) ayırımı yapılmakta. H.E. X50

Tartışma

Araştırmacılar, timus'un servikal, serviko-torakal ve torakal olmak üzere 3 farklı yerde bulunduğunu bildirmişlerdir. Timus, chinchilla (8), köpek (3,4,12), at, insan, tavşan, kunduz (3) ve farede (10) torakal; sığır, koyun, keçi, maymun ve domuzda (3) serviko-torakal; köstebek (3) ve kobayda (18,34) servikal bölgede bulunur. Çalışmada, kobay timus'u servikal bölgede tespit edilmiştir.

Salinas ve ark. (28); farelerde timus'un 6. haftada, Sainte-Marie ve Leblond (27) ise; erkek ratlarda timus'un 10 haftalık olduğunda maksimum ağırlığına ulaştığını rapor etmişlerdir. Çalışmada, kobayda timus ağırlığının 6. haftada maksimum seviyeye ulaştığı tespit edilmiştir.

Zağyapan (34), kobaylarda timus'un doğumla birlikte gelişimini tamamladığını, puberte çağına kadar ağırlık ve hacminde herhangi bir değişiklik olmadığını ve puberteyle birlikte ağırlık azalmaları tespit ettiğini bildirmiştir. Çalışmada, kobayda timus'un doğumla birlikte gelişimini tamamlamakla birlikte, puberteye kadar ağırlık artışının devam ettiği tespit edilmiştir.

Young ve ark. (33), çocuklarda korteks ve medulla arasındaki renk farkının belirgin olduğunu, Canfield ve ark (7), genç koala'larda, Cordier (10), fare timus'unda korteks ve medulla arasındaki renk farkının zayıf olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada, her dönemde korteks-medulla ayırımının kolaylıkla yapıldığı tespit edilmiştir.

Von Gaudecker (30), erişkin insan timus'unda korteks ve medulla'nın tanındığını, Zağyapan (34) ise; 4-6 aylık kobaylarda korteks medulla ayırımının güçlüğüyle yapıldığını bildirmişlerdir. Çalışmada, erişkin kobaylarda korteks ve medulla ayırımının kolaylıkla yapıldığı tespit edildi.

Bodey ve ark. (4), köpek, Salinas ve ark. (28), fare, Poste (26), kobay, Falakali ve Bellamy (13)'nin ise rat timus'larında mitotik aktivitenin ilk haftada oldukça yüksek olduğu, buna bağlı olarak da korteks-medulla hücre yoğunluğunun belirgin derecede arttığı şeklindeki bildirimleri çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Kohnen ve Weiss (20), farelerde Hassal cisimciklerini oluşturan lamellerin az sayıda hücre tarafından oluşturulduğunu, küçük ve az sayıda olduklarını, kobaylarda ise Hassal cisimciklerinin fazla sayıda, büyük ve oldukça lamelli olduklarını bildirmişlerdir. Kobay ile ilgili olan bildirimler çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Canfield ve ark. (7), lenfosit ve Hassal cisimciklerinin genç koala'larda belirgin olmadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, yeni doğmuş bir kobayda lenfosit ve Hassal cisimciklerinin tamamen gelişmiş ve belirgin oldukları tespit edildiğinden literatür (7) ile uyumsuzdur.

Hashimoto ve Sugimura (14), pekin ördeklerinde Hassal cisimciklerinin ilerleyen yaşlarda sayılarının arttığını, Zağyapan (34) ve Blau (2) kobay, Canfield ve ark. (7) ise koalalarda bu cisimciklerin hem sayı hem de hacim bakımından azaldıklarını bildirmişlerdir. Araştırmada, Hassal cisimciklerinin

ilerleyen yaşlarda hem sayı hem de hacim bakımından azaldıkları görülmüştür.

Timus involüsyonunun, pekin ördeklerinde 11 (14), köpekte 4. (23), farelerde 6. (28) haftada kobayda ise 2. (34) ayda başladığı bildirilmeyiştir. Çalışmada, kobaylarda involüsyonun 6. haftada başladığı saptanmıştır.

Sonuç olarak; timus'un prenatal hayata gelişimini tamamladığı, doğumdan 6. haftaya kadar ağırlığının arttığı, ilerleyen devrelerde ise involü olmakla birlikte fonksiyonel aktivitesini sürdürdüğü görülmüştür.

Kaynaklar

1. Akgül A. Korelasyon analizi. Tıbbi araştırmalarda istatistiksel analiz teknikleri. Ankara. Yüksek Öğretim Kurulu Matbaası, 1997; 492-518.
2. Blau JN. Histological changes and macrophage activity in the adult guinea pig thymus. Br J Exp Pathol 1971; 52(2): 142-146.
3. Blin PC. Postnatal growth of the thymus and its involution in domestic mammals. Recueil de Medicine Veterinaire 1973; 3: 301-314.
4. Bodey B, Calvo W, Prummer O, Flidner TM, Borysenko M. Development and histogenesis of the thymus in dog. Dev Comp Immunol 1987; 11(1): 227-238.
5. Brelinska R, Houben-Defresne MP, and Boniver J. Multicellular complexes of thymocytes and different types of thymic stromal cells in the mouse. Cell Tissue Res 1986; 244: 673-679.
6. Brelinska R, Kaczmarck E, Warchol J, Jaroszinski J. Distribution of different cell types within the rat thymus in the neonatal period of life. Cell Tissue Res 1985; 240: 473-478.
7. Canfield P, Hemsley S, Connolly J. Histological and immunohistological study of the developing and involuting superficial cervical thymus in the koala. J Anat 1996; 189(1): 159-169.
8. Cartee RE. Anatomic location and age-related changes in the chinchilla thymus. Am J Vet Res 1979; 40(4): 537-540.
9. Chan C and Sainte-Marie G. Distribution and morphology of the subcapsular and reticular cells of the ten-week old rat thymus. J Anat 1968; 102: 477-491.
10. Cordier AC. Ultrastructure of the thymus in "nude" mice. J Ultrastruct Res 1974; 47(20): 26-40.
11. Crossmon GA. Modification of malloy's connective tissue stain with a discussion of the principles involved. Anat Rec 1937; 69: 33-38.
12. Evans HE, Christensen GC. Miller's Anatomy of the Dog. Second Ed. Philadelphia. WB Saunders Company, 1979; 461-462.
13. Falakali B, Bellamy D. Cellular proliferation and density in relation to age involution of the rat thymus. Exp Geront., 1976; 11: 187-192.
14. Hashimoto Y, Sugimura M. Histological and quantitative studies on the postnatal growth of the thymus and the bursa of fabricius of white pekin ducks. Jap J Vet Res 1976; 24: 65-76.
15. Hoshino T, Takeda M, Abe K, Ito T. Early development of thymic lymphocytes in mice, studied by light and electron microscopy. Anat Rec 1968; 164: 47-66.
16. Jarplid B. Dark reticular cells in the thymus of mice. Acta Radiol 1974; 13: 319-328.
17. Jungueira LC, Carneira J, Kelley RO. Temel Histoloji 7. Baskı. İstanbul. Barış Kitapevi, 1993; 317-321.
18. Kaman J. Incidence and morphology of the thymus in hairless guinea pigs. Acta Vet Brno 1987; 56(1-2): 19-30.
19. Kendall MD. Thymic involution why bother? Immunol Today 1996; 17(10): 492-493.
20. Kohnen P, Weiss L. An electron microscopic study of thymic corpuscles in the guinea pig and the mouse. Anat Rec 1964; 148: 29-58.
21. Luna LG. Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. Third Ed. Toronto, London. Mc. Graw-Hill Book Company, 1968.
22. Miller JFAP. Immunological function of the thymus. Lancet 1961; 2: 748-749.
23. Nickel R, Schummer H, Serferle E. The ANATOMY of the Domestic Animals. Volume 3 Berlin-Hamburg 1981; 283-292.
24. Nomina Histologica Veterinaria. Revised Second Ed. Revised by the International Committee on Veterinary

- Gross Anatomical Nomenclature and Authorized by the Eighteenth General Assembly of the World Association of Veterinary Anatomists. Gent (Belgium). 1992.
25. Pereira G, Clermont Y. Distribution of cell web-containing epithelial reticular cells in the rat thymus. *Anat Rec* 1971; 169: 613-626.
 26. Poste ME. A quantitative study of mitotic activity in the guinea pig thymus; the importance of the corticomedullary junction. *J Anat* 1969; 104(3): 582-583.
 27. Sainte-Marie G, Leblond CP. Cytological features and cellular migration in the cortex and medulla of thymus in the young adult rat. *Blood* 1964; 23: 275-299.
 28. Salinas FA, Smith LH, Goodman JW. Cell size distribution in the thymus as a function of age. *J Cell Physiol* 1972; 80(3): 339-45.
 29. Tanyolaç A. Özel Histoloji. Ankara. Yorum Basım Yayın Sanayi Ltd Şti, 1993; 41-44.
 30. Von Gaudecker B. Ultrastructure of the age-involuting adult human thymus. *Cell Tissue Res* 1978; 186(3): 507-525.
 31. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. *Functional Histology. A Text and Colour Atlas. Second Ed.* Churchill Livingstone. 1987; 164-165.
 32. Yılmaz S, Girgin A, Dinç G, Özkan ZE. Postnatal dönemde köpek timus'u üzerine araştırmalar. *FÜ Sağlık Bil Dergisi* 1993; 7(2): 30-35.
 33. Young B, Heath W. *Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas. Fourth Ed.* Toronto. 2000; 202-204.
 34. Zağyapan R. Föetal, Neonatal Genç, Ergin ve Yaşlı Kobaylarda Timus'un Evolusyon ve Envolusyonu ile bu Peryotlarda Gelen Değişikliklerin Makroskopik, Mikroskopik ve Histokimyasal Metotlarla Araştırılması. Bilim Uzmanlığı Tezi, Erzurum. 1975.